Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Göttingen
Direktor: Professor Dr. E. Frey

Die Narkose des Muskels durch Lokalanaesthetica und Narkotica

Dissertation

zur Erlangung des zahnärztlichen Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität
zu Göttingen

vorgelegt am 28. Juni 1939

von

Gerhard Varnhagen
Zahnarzt aus Cottbus

GÖTTINGEN 1939

BUCHDRUCKEREI FERDINAND PIEPER / WEENDE-GÖTTINGEN

Dekan: Prof. Dr. R. Stich
Berichterstatter: Prof. Dr. E. Frey

Tag der mündlichen Prüfung: 7. Juli 1939

Einleitung.

Trotzdem die Ähnlichkeit der Wirkungen der Lokalanaesthetica und der Narkotica schon früher von vielen Forschern bemerkt, der Gedanke also der Verwandtschaft zwischen den Narkoticis und den Lokalanaestheticis nicht neu ist (Schroff 1862 und R. Boehm 1901), findet sich in der Literatur keine Arbeit, die sich mit einem Vergleich der beiden Arzneimittelgruppen beschäftigt. Auch Overton in seinen „Studien über die Narkose" hat die Lokalanaesthetica nicht erwähnt, obwohl er die lokalen Wirkungen am isolierten Muskel untersucht hat. Oskar Gros (1910) hat sich als erster mit dem Vergleich von Lokalanaestheticis und Narkoticis beschäftigt, wenn auch seine Arbeiten mehr mit der Chemie der Stoffe sich befassen und er als Untersuchungsgut meist Nerven genommen hat.

Man sieht bei der Lähmung eines isolierten Muskels verschiedene Formen des Eintritts der Narkose (Frey): Einmal können die Zuckungen des Muskels kleiner werden bis zum Verschwinden jeder Erregbarkeit, aber alle diese Zuckungen haben die gleiche Länge. Auf der anderen Seite sieht man beim Eintritt der Lähmung eine Dehnung der Muskelkurven, also eine Hemmung der Erschlaffung. Dabei können im Anfang der Vergiftung die Zuckungshöhen sogar größer sein als normal. Es ist also bei der ersten Art der Narkose die Umsetzung des Reizes in die Erregung gehemmt (animale Narkose), bei der zweiten Form sind die Erholungsprozesse gestört (vegetative Form der Narkose). Je nach der Konzentration können die Narkotica beide Arten der Narkose hervorrufen, obwohl es möglich ist, daß durch geeignete Dosierung reine Formen der Narkose sowohl, wie auch Mischformen entstehen können.

Methodik.

In vorliegender Arbeit handelt es sich darum, festzustellen, ob ein Unterschied zwischen der Wirkung der Lokalanaesthetica und der Narkotica besteht. Es sind in folgendem eine Reihe von Lokalanaestheticis und Narkoticis untersucht worden, zwar in den verschiedensten Konzentrationen, aber immer in gleichbleibenden Zeiten (2, 5, 10, 20 Minuten), um ihre Wirkung auf den Muskel festzustellen. Für jede Untersuchung, d. h. für jede prozentuale Lösung, wurde ein Frosch-Sartorius frisch präpariert. Dieser Muskel wurde jeweils an

einem Ende fest fixiert, während das andere Ende an einen Schreibhebel gebunden wurde, der die Zuckungskurve auf ein Kymographion übertrug. Durch Lamettafadenverbindung wurde der Muskel an ein Induktorium angeschlossen. Gereizt wurde mit maximalen Öffnungsschlägen.

Ergebnisse.

Es wurden untersucht:

1. **0,1 % Novokainlösung:** Nach einer Einwirkungszeit von 2 Minuten der Lösung auf den Muskel blieb die Zuckungshöhe gleich hoch, wie die eines frischen Muskels. Nach einer Einwirkungszeit von 5 Minuten war die Zuckungshöhe geringer geworden, aber jede Dehnung der Kurve blieb aus. Nach 10 Minuten war kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

2. **0,05 % Novokainlösung:** Die Ergebnisse sind fast die gleichen wie bei der 0,1 % - Lösung, für 2 und 5 Minuten. Nach 10 Minuten war die Zuckungshöhe noch geringer geworden, eine Verzögerung der Erschlaffung trat auch hier nicht ein. Nach 20 Minuten war nur noch ein ganz geringer Reizungserfolg vorhanden.

3. **0,01 % Novokainlösung:** Auch hier finden wir die gleichen Ergebnisse. Nach 20 Minuten Einwirkungszeit der Lösung auf den Muskel ergab sich nur eine Verringerung der Zuckungshöhe gegenüber den übrigen Zeiten ohne jede Verlängerung der Erschlaffung.

4. **0,001 % Novokainlösung:** Auch hier trat bei allen Einwirkungszeiten keine verlängerte Zuckung ein, es ergab sich nur ein geringes Abnehmen der Zuckungshöhe.

5. **0,1 % Alypin-hydrochlor.-Lösung:** Schon nach 2 Minuten Einwirkungszeit trat eine erhebliche Abnahme der Zuckungshöhe ein, eine Verlängerung der Zuckung kam auch hier nicht zustande. Nach 5 Minuten Einwirkungszeit war kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

6. **0,01 % Alypin - hydrochlor. - Lösung:** Auch bei einer Einwirkungszeit von 2, 5 und 10 Minuten findet sich keine Kurvendehnung, nur ein erhebliches Abnehmen der Zuckungshöhe. Nach 20 Minuten reagierte der Muskel nicht mehr auf Reize.

7. **0,1 % Pantokainlösung:** Schon bei der Einwirkungszeit von 2 Minuten ist die Höhe der Zuckung erheblich geringer als bei einem frischen Muskel, ohne daß eine verlängerte Erschlaffung eintritt. Nach 5 Minuten ist schon kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

8. **0,01 % Pantokainlösung:** Nach einer Einwirkungszeit von 2, 5 und 10 Minuten nimmt die Zuckungshöhe jeweils erheblich ab und eine Dehnung der Kurve entsteht nicht. Nach 20 Minuten bleibt der Muskel auf elektrische Reize reaktionslos.

9. **1,0 % Tutokainlösung:** Nach 2 Minuten Einwirkungszeit sieht man ein erhebliches Abnehmen der Zuckungshöhe ohne verzögerte Erschlaffung. Nach 5 Minuten gibt es keinen Reizungserfolg mehr.

10. **0,5 % Tutokainlösung:** Hier sieht man das gleiche Bild wie bei der 1,0 % - Lösung.

11. **0,01 % Tutokainlösung:** Während die Einwirkungszeit von 2 und 5 Minuten auf den Muskel nur eine jeweils erhebliche Abnahme der Zuckungshöhe ergibt ohne Erschlaffungsverzögerung, hat eine Einwirkungszeit von 10 Minuten keinen Reizungserfolg mehr.

12. **0,1 % Larokainlösung:** 2 Minuten Einwirkungszeit rufen eine etwas geringere Zuckungshöhe hervor, die bei 5 Minuten noch mehr abnimmt, um nach 10 Minuten Einwirkungszeit überhaupt keine Reaktion mehr zu geben. Zu keiner Zeit wird die Muskelkurve länger.

13. **0,01 % Larokainlösung:** Während die Zuckungshöhe nach 2 Minuten noch fast gleichbleibend ist, ohne Verzögerung der Erschlaffung, nimmt sie nach 5 Minuten schon mehr ab, und wird nach 10 Minuten erheblich geringer, beides ohne Kurvenverlängerung. Nach 20 Minuten ist eine Reaktion des Muskels nicht mehr zu erzielen.

14. **0,5 % Cokain-hydrochlor.-Lösung:** 2 Minuten Einwirkungszeit bewirken schon eine erhebliche Zuckungshöhenabnahme, ohne Verlängerung der Kurve und schon nach 5 Minuten ist kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

15. **0,25 % Cokain-hydrochlor.-Lösung:** Die Zuckungshöhe ist bei der Einwirkungszeit von 2 Minuten fast der normalen gleich geblieben, ebenfalls ohne verzögerte Erschlaffung, während nach 5 Minuten kaum noch ein Reizungserfolg vorhanden ist.

16. **0,1 % Cokain-hydrochlor.-Lösung:** Nach 2 Minuten ist die Zuckungshöhe die gleiche der normalen gegenüber geblieben, während sie nach 5 Minuten schon erheblich geringer geworden ist, jedoch beidesmal ohne Dehnung der Kurve. Nach 10 Minuten Einwirkungszeit findet kein Reizungserfolg mehr statt.

17. **0,05 % Cokain-hydrochlor.-Lösung:** In den Einwirkungszeiten von 2,5 und 10 Minuten sieht man keine Verzögerung der Erschlaffung, nur ein ständiges Abnehmen der Zuckungshöhe und nach 20 Minuten keine Reaktion des Muskels mehr.

18. **0,01 % Cokain-hydrochlor.-Lösung:** Hier ist fast das gleiche Bild wie bei der 0,05 % - Lösung, nur nach 20 Minuten Einwirkungszeit hat man noch Reizungserfolg, aber ohne verlängerte Erschlaffung.

19. **1,0 % Urethanlösung:** Bei gleichbleibender Zuckungshöhe tritt bei 2 Minuten Einwirkungszeit keine Verlängerung der Erschlaffung ein; die Zuckungshöhe nimmt nach 5 Minuten um ein geringes ab und es entsteht ebenfalls keine Zuckungsverlängerung. Nach einer

Einwirkungszeit von 10 Minuten wird die Zuckungshöhe erheblich kleiner und es tritt eine geringe Dehnung der Kurve ein, die deutlich nach 20 Minuten zu sehen ist, wobei die Zuckungshöhe noch geringer geworden ist.

20. **0,75 % Urethanlösung:** Hier findet man fast dieselben Ergebnisse, wie bei der 1,0 % - Lösung, bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungsdauer, nur daß die Dehnung bei der Einwirkung von 20 Minuten nicht mehr so groß ist.

21. **0,5 % Urethanlösung:** Auch hier sind wieder die gleichen Ergebnisse zu sehen, also bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungszeit stetig abnehmende Zuckungshöhen; bei 2 und 5 Minuten Einwirkung ergibt sich keine Zuckungsverlängerung, während sie bei 10 und 20 Minuten zu erkennen ist, wenn auch in geringerem Maße.

22. **0,25 % Urethanlösung:** Nach 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungszeit erkennt man eine ständig abnehmende Zuckungshöhe, aber jeweils ohne Zuckungsverlängerung.

23. **0,1 % Urethanlösung:** Es ergeben sich die gleichen Befunde, wie bei der 0,25 % - Lösung bei allen Einwirkungszeiten.

24. **0,001 % Urethanlösung:** Bei dieser schwachen Lösung bleiben die Zuckungshöhen bei den üblichen Zeiten fast gleich hoch und gleich lang.

25. **1,0 % Avertinlösung:** Beim Eintauchen des Muskels in diese Lösung tritt sofort eine starke Kontraktur ein, die Messungen nicht zuläßt.

26. **0,25 % Avertinlösung:** Wenn auch schon bei einer Einwirkungszeit von 2 Minuten eine langsame Kontraktur eintritt, so läßt sich doch erkennen, daß die Zuckungshöhe fast gleich bleibt und eine deutliche Dehnung der Erschlaffung eintritt. Auch bei 5 Minuten Einwirkungsdauer schreitet die Kontraktur langsam fort, die Zuckungshöhe nimmt erheblich ab und es tritt wieder eine deutliche langsame Erschlaffung ein. Bei weiterer Einwirkungsdauer ergibt sich eine sofortige schnell fortschreitende Kontraktur.

27. **0,1 % Avertinlösung:** Bei 2 und 5 Minuten Einwirkungszeit nimmt die Zuckungshöhe etwas ab ohne Zuckungsverlängerung. Nach 10 Minuten ist die Zuckungshöhe erheblich geringer geworden und wir finden eine deutlich verlangsamte Erschlaffung. Bei weiterer Einwirkungsdauer tritt wieder Kontraktur ein.

28. **1,0 % Luminal-Natriumlösung:** 2 Minuten Einwirkungsdauer ruft die gleiche Zuckungshöhe hervor, verbunden mit Zuckungsdehnung, ebenso nach 5 Minuten, wenn auch die Zuckungshöhe erheblich abgenommen hat. Bei weiterer Einwirkungsdauer setzt eine Kontraktur ein; der Reiz wird zu dieser Zeit nicht mehr beantwortet.

29. **0,75 % Luminal-Natriumlösung:** Bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungszeit bleiben die Zuckungshöhen fast immer gleich, dagegen entstehen sehr deutliche Verzögerungen der Erschlaffung.

30. **0,5 % Luminal-Natriumlösung:** Die Verhältnisse sind genau die gleichen, wie bei der 0,75 % - Lösung.

31. **0,25 % Luminal-Natriumlösung:** Auch hierbei finden wir die gleichen Verhältnisse, also fast gleich bleibende Zuckungshöhen und deutliche Verlängerungen der Zuckungen bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungsdauer.

32. **0,5 % Chloral-Hydratlösung:** Bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungszeit finden sich ständig abnehmende Zuckungshöhen und jeweils auch Kurvendehnungen, wenn auch in geringem Maß.

33. **0,3 % Chloral-Hydratlösung:** Die Ergebnisse sind die gleichen, wie bei der 0,5 % - Lösung.

34. **0,25 % Chloral-Hydratlösung:** In den üblichen Zeiten nehmen die Zuckungshöhen ab, Dehnungen der Kurven treten bei 2 und 5 Minuten Einwirkungsdauer nicht ein, während sie in geringem Umfange nach 10 und 20 Minuten vorhanden sind.

35. **2,0 % Paraldehyd-puriss. Lösung:** Die Einwirkungszeit von 2 Minuten läßt die Zuckungshöhe gleich bleiben mit geringer Verzögerung der Erschlaffung, während die Zuckungshöhe nach 5 Minuten erheblich geringer geworden ist, ebenfalls mit geringer Zuckungsverlängerung. Nach 10 Minuten ist kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

36. **1,0 % Paraldehyd-puriss. Lösung:** Bei 2, 5, 10 und 20 Minuten Einwirkungszeit nimmt die Zuckungshöhe stetig ab und es findet sich bei allen Zeiten eine Erschlaffungsverzögerung, wenn auch in geringem Maßstabe.

37. **0,5 % Paraldehyd-puriss. Lösung:** Bei den üblichen Zeiten bleibt die Zuckungshöhe fast gleich, aber ohne Vergrößerung der Zuckungsdauer.

38. **0,1 % Paraldehyd-puriss. Lösung:** Es finden sich die gleichen Ergebnisse wie bei der 0,5 % - Lösung.

39. **1,0 % Evipan-Natriumlösung:** Die Zuckungshöhen bei 2 und 5 Minuten sind fast gleich geblieben, doch ihre Dauer ist verlängert; nach 10 Minuten stellt sich starke Kontraktur ein, die einen Reizungserfolg nicht mehr zuläßt.

40. **0,5 % Evipan-Natriumlösung:** Bei abnehmender Zuckungshöhe in den üblichen Zeiten (2, 5 und 10 Minuten) kann man stets Verlängerung der Zuckung feststellen; nach 20 Minuten ist kein Reizungserfolg mehr vorhanden.

41. **0,25 % Evipan-Natriumlösung:** Die Ergebnisse sind die gleichen wie bei der 0,5 % - Lösung.

42. **0,1 % Evipan-Natriumlösung:** Nach einer Einwirkungszeit von 2 und 5 Minuten bleiben die Zuckungshöhen die gleichen, doch ist ihre Dauer länger geworden. Die Zuckungshöhe nach 10 und 20 Minuten nimmt ab, die Zuckungsverlängerung bleibt aber bestehen.

Schluß.

Gros fand als Unterschied zwischen den Lokalanaestheticis und den Narkoticis einen solchen der Dosierung: während die Lokalanaesthetica in gleicher Konzentration Narkose am ganzen Tier (Kaulquappe) und lokal (im Quaddelversuch) hervorrufen, zeigten sich in der Wirkungsstärke der Narkotica deutliche Unterschiede: sie wirken zentral erheblich stärker als lokal.

Wir können dem noch einen zweiten Unterschied hinzufügen: nach unseren Untersuchungen am isolierten Froschmuskel zeigt sich nach Einwirkung der Lokalanaesthetica eine Abnahme der Zuckungshöhe bis zum Erlöschen jeder Reaktion, aber niemals eine Verzögerung der Erschlaffung. Dagegen kommt eine solche bei allen untersuchten Narkoticis zustande. Wir fassen dies so auf, daß bei den Lokalanaestheticis nur die Umsetzung des Reizes in die Erregung gehemmt ist, bei den Narkoticis aber außerdem noch eine Stoffwechselwirkung besteht, welche die Erholungsprozesse des Muskel stört.

Bei dieser Betrachtung würden also die Lokalanaesthetica eine reinere Form der Lähmung hervorrufen, d. h. nur die Beantwortung des Reizes verhindern, sonst aber keinerlei Wirkungen auf die erregbaren Gebilde ausüben. Die Narkotica dagegen entfalten neben der eigentlich narkotischen Wirkung noch eine Beeinflussung der Stoffwechselvorgänge. Klinisch macht sich der Unterschied wohl dadurch geltend, daß die Lokalanaesthesie auch anfangs keine Schmerzen macht, und daß später eine vollständige Erholung ohne Gewebsschädigung zustande kommt. Die Narkotica dagegen machen häufig Schmerzen bei der Injektion und hinterlassen auch sonst Schädigungen als Nachwehen der Narkose, man benutzt sie daher nicht als Lokalanaesthetica, trotzdem sie eine solche Wirkung an sich besitzen. Auch ist die Herabsetzung der Atmung durch die Narkotica bekannt, wenn sie auch erst am Gewebsschnitt nach Konzentrationen auftritt, welche weit höher liegen als die narkotischen Konzentrationen. Aber diese Beeinträchtigung des Stoffwechsels durch die Narkotica hat ja zur Aufstellung der Erstickungstheorie der Narkose durch Verworn geführt; eine solche Stoffwechselstörung zeigt sich also auch bei der Narkose des Muskels in einer qualitativ geänderten Zuckung.

Zusammenfassung.

1. Bei Novokain, Alypin hydrochlor., Pantokain, Tutokain, Larokain und Cokain hydrochlor. in verschiedenen Konzentrationen sieht man nur eine Abnahme der Zuckungshöhe des Muskels, wenn sich die Lähmung entwickelt, dagegen bei Urethan, Avertin, Luminal-Natrium, Chloral-Hydrat, Paraldehyd puriss. und Evipan-Natrium tritt gleichzeitig eine Verlängerung der Erschlaffung ein.

2. Es besteht also in der Muskelwirkung ein Unterschied zwischen Lokalanaestheticis und Narkoticis.

3. Die Lokalanaesthetica heben die Umsetzung des Reizes in die Erregung auf — animale Narkose, die Narkotica stören die Stoffwechselprozesse — vegetative Narkose.

Schrifttum.

1. Gros: Über Narkotica und Lokalanaesthetica. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Bd. 62, 63 (1910), 64 (1911), 67 (1912).
2. Frey: Die beiden Arten der Muskelnarkose. D. M. W. Nr. 26, 1922.
3. Frey: Die Förderung der Muskelzuckung durch Alkohol als Erholungshemmung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. 191, 5/6 Heft.
4. Verworn: Allgemeine Physiologie. 4. Aufl. Jena 1903.
5. Verworn: Über Narkose. D. M. W. 35, S. 1593, 1909.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich als Sohn des Bürgermeisters Dr. jur. Adolf Varnhagen am 31. 3. 1906 in Cottbus N/L. Ich besuchte das staatliche Friedrich-Wilhelms-Gymnasium mit Vorschule in Cottbus von 1912 bis 1928. Ich studierte zunächst in Tübingen und Leipzig und nach aus besonderen Gründen erfolgtem Studienwechsel ab Mai 1933 in Göttingen Zahnheilkunde und bestand 1934 mein Physikum. Am 29. 12. 36 legte ich in Göttingen das Staatsexamen als Zahnarzt ab. Seit dieser Zeit bin ich in der freien Praxis als Vertreter und Assistent tätig.